

10/539845

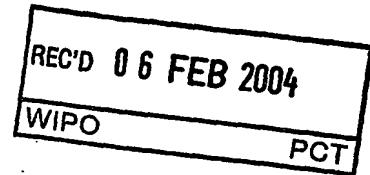
PCT/DE03/04203

# BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



DE10314203



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 61 807.0

**Anmeldetag:** 19. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:** BDD Group Holding AG, Zug/CH

Erstanmelder: Berolina Drug Development AB,  
Svedala/SE

**Bezeichnung:** Deuterierte Catecholaminderivate sowie diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel

**IPC:** C 07 C, A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 26. Januar 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

*H* BEST AVAILABLE COPY

Hintermeier

**Deuterierte Catecholaminderivate sowie diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft deuterierte Catecholaminderivate  
5 sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Bekannte Vertreter der Catecholamine, wie das L-Dopa  
(Levodopa) sowie dessen Carbonsäureester, werden unter  
anderem zur Therapie von Morbus Parkinson und des  
10 Restless-Legs-Syndroms eingesetzt. Ein solches  
Arzneimittel, das Levodopa enthält ist beispielsweise  
Dopaflex®. L-Dopa wirkt auf den Dopaminspiegel in den  
Nervenzellen des Gehirns. Anders als Dopamin selbst kann  
es die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird im Gehirn zu  
15 Dopamin umgewandelt.

Weiterhin wird Levodopa in Arzneimitteln in Kombination  
mit aktiven Zusatzstoffen verabreicht. Es werden  
Kombinationen von Levodopa mit peripheren  
20 Decarboxylasehemmern, mit Hemmstoffen für das Enzym  
Catechol-O-Methyltransferase (COMT), mit Hemmstoffen für  
das Enzym Monoaminoxidase (MAO) und für die Dopamin- $\beta$ -  
Hydroxylase verwendet.

5 In diesem Zusammenhang verwendete Decarboxylasehemmer  
sind beispielsweise D,L-Serin-2-(2,3,4-  
trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -  
Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure  
(Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid,  
30 Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-  
2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid. Beispiele für  
Kombinationspräparate aus Levodopa und  
Decarboxylasehemmern sind unter anderem Madopar®  
(Levodopa und Benserazid-Hydrochlorid) sowie Nacom®  
35 (Levodopa und Carbidopa).

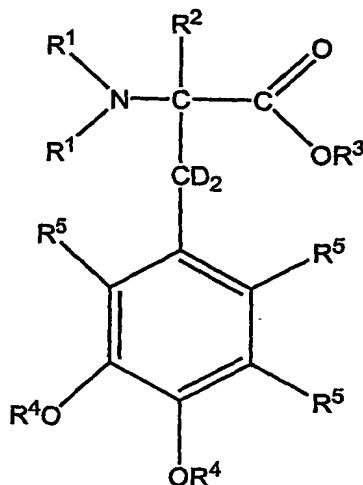
Beispiele für COMT-Hemmer sind Entacapón (Comtan®) und Cabergolin und häufig verwendete MAO-Hemmer sind Selegilin-Hydrochlorid, Moclobemid und Tranylcypromin.

5 Als Hemmstoffe für die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase werden Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat beschrieben (DE 2 049 115).

10 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, deuterierte Catecholaminderivate bereitzustellen, die gegenüber den bereits bekannten Verbindungen verbesserte pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen, sowie Catecholaminderivate bereitzustellen, die zur Prophylaxe von Psychosen, unter anderem von Schizophrenie, eingesetzt werden können und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen verwendet werden können.

15 20 25 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäß den deuterierten Catecholaminderivate wesentlich bessere pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen, als die undeuterierten Verbindungen und dass sie außerdem zur Prophylaxe von Psychosen eingesetzt werden können und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen verwendet werden können.

30 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe also gelöst durch die Bereitstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:



Formel I

5 worin  $R^1$  H oder D ist,  $R^2$  H oder D bedeutet,  $R^3$  H, D,  $C_1$ -  
 $C_6$ -Alkyl oder  $C_5$ - bis  $C_6$ -Cycloalkyl, deuteriertes  $C_1$ - bis  
 $C_6$ -Alkyl oder deuteriertes  $C_5$ - bis  $C_6$ -Cycloalkyl ist,  $R^4$  H  
oder D bedeutet und  $R^5$  H oder D ist.

10 Bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der  
allgemeinen Formel I, wobei  $R^1$  H oder D ist,  $R^2$  H oder D  
bedeutet,  $R^3$  H, D,  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl oder  $C_5$ - bis  $C_6$ -  
Cycloalkyl, deuteriertes  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl oder  
deuteriertes  $C_5$ - bis  $C_6$ -Cycloalkyl ist,  $R^4$  H oder D  
bedeutet und  $R^5$  D ist.

15

Insbesondere bevorzugt sind deuterierte  
Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I,  
wobei  $R^1$  H oder D ist,  $R^2$  D bedeutet,  $R^3$  D,  $C_1$ - bis  $C_6$ -  
Alkyl oder  $C_5$ - bis  $C_6$ -Cycloalkyl, deuteriertes  $C_1$ - bis  $C_6$ -  
Alkyl oder deuteriertes  $C_5$ - bis  $C_6$ -Cycloalkyl ist,  $R^4$  H  
oder D bedeutet und  $R^5$  D ist.

20

Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate  
gemäß der allgemeinen Formel I, wobei  $R^1$  H oder D ist,  $R^2$   
D bedeutet,  $R^3$  H, D,  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl oder  $C_5$ - bis  $C_6$ -

25

Cycloalkyl, deuteriertes C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder deuteriertes C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

5 Besonders vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

10 Weiterhin vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> Methyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

15 Insbesondere vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> Ethyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

20 Bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> Perdeuteroethyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

25 Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> H oder D bedeutet, R<sup>3</sup> Perdeuteroethyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

30 Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> H oder D bedeutet, R<sup>3</sup> Perdeuteroethyl ist, R<sup>4</sup> D bedeutet und R<sup>5</sup> H oder D ist.

Besonders bevorzugt sind folgende deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I:

5 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester,

10 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäureethylester,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäurecyclohexylester,

15

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure-perdeuteromethylester,

20

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

25 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester,

30

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäureethylester,

35

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäurecyclohexylester,

1 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuteromethylester,

5 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

10 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester,

15 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäureethylester,

20 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäurecyclohexylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteromethylester,

25 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

30 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-di-  
deuteroxyphenyl)propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

35 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(4,5-dideuteroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuterocyclohexylester.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Behandlung von

5 Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-

10 Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

Bevorzugt ist hierbei die Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter

20 Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon- Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer

25 Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

Vorteilhaft ist es, wenn es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder

30 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-dihydroxy-

5        $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10      Insbesondere vorteilhaft ist es außerdem, wenn der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15      Bevorzugt ist es auch, wenn der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20      Besonders bevorzugt ist es weiterhin, wenn der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolat und Calcium-5-pentylicolat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

25      Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Dopaminmangelkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosin-decarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

30      35      Eine anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die

erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter

5 Tyrosin-decarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer 10 Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

15 Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome 20 chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

25 Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei der es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder 30 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Weiterhin bevorzugt ist eine pharmazeutische 35 Zusammensetzung bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -

5 Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10 Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15 Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20 Außerdem bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolat und Calcium-5-pentylpicolat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen, insbesondere bei prädisponierten Patienten, zur Prophylaxe eines Rückfalls und insbesondere auch zur Behandlung von akuten Psychosen, zum Beispiel mit Negativsymptomatik.

30 Besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem oder mehreren Enzymhemmer, zum Einsatz bei der

Prophylaxe von Psychosen und zum Einsatz bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der erfundungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

10  
15  
20  
25  
30  
35

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfundungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Vorteilhaft ist die Verwendung der erfundungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Weiterhin vorteilhaft ist hierbei die Verwendung der erfundungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

5 Besonders vorteilhaft ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen.

15 Ein noch weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen und zur Behandlung von akuten 20 Psychose, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

25 Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen und zur Therapie von akuten Psychosen, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

30 Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder 35 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-  
5 2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-  
10 2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon  
15 und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Insbesondere vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin,  
20 Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-  
25 5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Die Herstellung der erfundungsgemäßen L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure erfolgt in Anlehnung an Binns et al., J. Chem. Soc. (C), 1970, Seiten 1134-1138, wo unter anderem die Herstellung von racemischer 2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure beschrieben wird. Ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzoësäureethylester wird Dideutero-(3,4-

dimethoxyphenyl)methan durch die Umsetzung mit Lithiumaluminiumdeuterid hergestellt. Daraus wird durch Reaktion mit Thionylchlorid 4-(Chlordideuteromethyl)-1,2-dimethoxybenzol erzeugt, das mit dem Natriumsalz von 5 Acetamidomalonsäurediethylester zu deuteriertem 3,4-Dimethoxybenzylacetamidomalonsäurediethylester umgesetzt, der durch die Behandlung mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung in D,L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-10 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure umgewandelt wird. Die erfindungsgemäße Aufgabe, das L-Enantiomere der in  $\beta,\beta$ -Position dideuterierten Aminosäure herzustellen konnte dadurch gelöst werden, dass an dieser Stelle eine Racematspaltung analog zu dem in der Patentschrift CH 59098 offenbarten Verfahren vorgenommen wurde. Es 15 wurde gefunden, dass auch L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure sehr gut durch Kristallbildung mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin aus der Lösung isoliert werden kann. Aus der L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wurde dann 20 durch eine schonende Etherspaltung, analog zu Jung et al., J. Org. Chem., Vol. 42, Nr. 23, 1977, S. 3761-3764, die erfindungsgemäße L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure erhalten. Aus dieser Aminosäure wurden anschließend bei niedriger Temperatur 25 durch Umsetzung mit Thionylchlorid und deuteriertem oder undeuteriertem Alkohol die erfindungsgemäßen Ester der in  $\beta$ -Position dideuterierten Verbindung hergestellt.

30 Von besonderem Vorteil ist hierbei, dass aus der Mutterlauge der Racematspaltung die verbliebene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure isoliert werden konnte, die nach der Etherspaltung als Edukt für die Herstellung weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden konnte.

Weiterhin dient L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure als Edukt für die zusätzliche Deuterierung im Phenylring der Aminosäure, indem die Verbindung analog zu Vining et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. XVIII, Nr. 11, 5 1981, S. 1683-1692, bei 190 °C im Autoklav mit D<sub>2</sub>O zur Reaktion gebracht wird. Die erhaltene L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)-propionsäure wurde dann, wie oben beschrieben, in die erfindungsgemäßen Ester überführt. In Anlehnung an 10 EP 610595 wurde bei der Esterherstellung bzw. -isolierung durch Zugabe von Antioxidationsmittel die Stabilität der gewonnenen Ester erhöht.

15 Die durch die oben beschriebene Racematspaltung erhaltene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure wurde analog der L-Verbindung in die Dihydroxyaminosäure überführt und dann verwendet, um die in α-Position deuterierten, erfindungsgemäßen 20 Verbindungen zu erzeugen, indem analog zu Chen et al., Biotechnology Letters, Vol. 14, Nr. 4, 1992, S. 269-274 eine Racemisierung mit gleichzeitiger Deuterierung erfolgte. Hierzu wurde D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure mit Benzaldehyd in deuterierter Essigsäure umgesetzt. Die als Racemat vorliegenden, in α-Position deuterierten D- und L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuren wurden zu den entsprechenden Methylestern umgesetzt und mittels Alcalase getrennt, indem 25 enzymatisch der L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester zur Carbonsäure hydrolysiert wurde und der Methylester der D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure unumgesetzt verblieb. Die Trennung der 30 Verbindungen erfolgte mittels HPLC.

35

Die isolierte L-2-Acetylamino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure wurde in die erfindungsgemäßen Ester überführt bzw. entsprechend des oben bereits erläuterten Verfahrens zusätzlich am 5 Phenylring deuteriert um die erfindungsgemäße L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionsäure zu erhalten, die wiederum in die erfindungsgemäßen Ester überführt wurde.

Der H/D-Austausch an den phenolischen OH-Gruppen und an 10 der Aminogruppe wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus D<sub>2</sub>O durchgeführt.

Zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate 15 können übliche, physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, 20 Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoësäure verwendet werden. Weitere verwendbare Säuren sind beispielweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of 25 Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-ethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der 30 genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können physiologisch verträgliche wässrige Lösungen von 35

Säureadditionssalzen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden.

5 Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z. B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base überführt werden. Von der freien Base lassen sich durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, 10 insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z. B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz 15 überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base freisetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, buccalen, sublingualen, nasalen, 20 rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation sowie zur Inhalation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalz als Wirkstoff enthalten.

25 Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten 30 Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, 35 Lutschtabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen,

Pulver, Lösungen, Aerosole oder Suspensionen oder Depotformen.

5 Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch 10 Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie 15 Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

20 Entsprechend können Dragees, auch für kontrolliert oder verzögert freisetzende Zubereitungsformen, durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt 25 werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30 Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose 35 oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können

beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

5 Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: 15 Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

20 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

Herstellung von L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propionsäure

25 Analog zum Verfahren für die undeuterierte Verbindung werden zu 3,85 g D,L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure 50 ml Aceton hinzugefügt und die Lösung wird erwärmt. Zu dieser warmen Lösung werden 0,865 g (R)-(+)-1-Phenylethylamin, gelöst in 5 ml Aceton, hinzugefügt. Durch Zugabe von wenig Methanol wird 30 ausgefallenes Salz wieder in Lösung gebracht. Das Methanol wird durch mehrmaliges Einengen des Reaktionsansatzes entfernt und das Volumen der Lösung durch Zugabe von Aceton auf 50 ml aufgefüllt. Zur Kristallisation des sich aus L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure und (R)-(+)-1-Phenylethylamin gebildeten Salzes wird der 35

Reaktionsansatz mit einem Glasstab gerieben und nach einsetzender Kristallisation für 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle werden abgetrennt, mit kaltem Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet.

5 Es werden 2,6 g des Salzes isoliert.

Das Lösemittel wird von der verbliebenen Mutterlauge abdestilliert und der Rückstand aus D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wird bis 10 zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

Ausbeute: 93%

Schmelzpunkt: 185-187 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +56,4° (c = 1 in Methanol)

15 Das Salz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet, indem 2,5 g in 15 ml einer 5%-igen Natriumhydroxidlösung gelöst werden. Das freigesetzte (R)-(+)-1-Phenylethylamin wird aus der Lösung durch Extraktion mit Petrolether entfernt. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit 20 Salzsäure wird eine gesättigte Natriumchloridlösung hinzugefügt und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand kristallisiert über Nacht aus und man erhält L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure. Man erhält 1,48 g

25 Produkt.

Ausbeute: 86%

Schmelzpunkt: 135-137 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +45,5° (c = 1 in Methanol)

30 berechnet:

C: 57,98 % H: 7,11 % N: 5,20 %

gefunden:

C: 57,89 % H: 7,19 % N: 5,30 %

35 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,48 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 4,60 (s, 1H); 3,70 (s, 6H); 2,20 (s, 3H).

## Beispiel 2

Herstellung von L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

5 1,35 g L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure werden in 17 ml Chloroform gelöst und anschließend mit 26,3 ml Iodtrimethylsilan versetzt. Der Reaktionsansatz wird auf 60 °C erhitzt und der Ablauf der Reaktion mittels NMR verfolgt. Nach 30 Stunden ist die Reaktion beendet, der Ansatz wird filtriert und zum Filtrat werden 15 ml Methanol hinzugefügt. Nach 30 Stunden wird das Lösemittel entfernt und man isoliert 0,96 g Produkt.

Ausbeute: 96%

15 Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$  (c = 5,27 in 1 M HCl)

berechnet:

C: 54,27 % H: 6,58 % N: 7,03 %

gefunden:

20 C: 54,10 % H: 6,60 % N: 7,11 %

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  6,49 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 4,28 (s, 1H).

## Beispiel 3

25 D-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

Die in Beispiel 1 gewonnene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wird analog zu Beispiel 2 in die D-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure überführt. Aus 1,2 g der Ausgangsverbindung werden 0,82 g der deuterierten Dihydroxyaminosäure isoliert.

Ausbeute: 92%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

35  $[\alpha]_D^{25} = +11,5^\circ$  (c = 5,27 in 1 M HCl)

berechnet:

C: 54,27 % H: 6,58 % N: 7,03 %

gefunden:

C: 54,31 % H: 6,55 % N: 7,10 %

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  41,0 (quint); 62,50 (s);  
116,20 (s); 117,30 (s); 121,70 (s); 133,80 (s); 141,40  
(s); 144,40 (s); 176,40 (s).

#### Beispiel 4

Herstellung von D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure

1,99 g D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure werden mit 50 ml einfach deuterierter Essigsäure (CH<sub>3</sub>COOD) versetzt und es werden 0,2 ml Benzaldehyd hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wird mit Stickstoff gespült und anschließend für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktionszeit wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand mit 20 ml Ethanol versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und man isoliert 1,74 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure.

Ausbeute: 87%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

berechnet:

C: 53,99 % H: 7,05 % N: 7,00 %

gefunden:

C: 53,90 % H: 7,12 % N: 7,04 %

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  6,47 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 7,8 (s, 1H).

#### Beispiel 5

Herstellung von D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester

2 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure in 30 ml Methanol werden auf -10 °C gekühlt und tropfenweise mit 1 ml Thionylchlorid versetzt. Der Reaktionsansatz wird dann für 15 Stunden

auf 40 °C erwärmt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum von flüchtigen Substanzen befreit und es werden 10 ml Wasser und 15 ml einer Lösung aus 0,8 g Natriumhydrogencarbonat, 1 g Natriumsulfat und 1 mg Ascorbinsäure hinzugefügt.

5 Durch Zugabe einer verdünnten Natriumhydroxidlösung wird der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7 eingestellt. Das Produkt wird durch Extraktion mit sauerstofffreiem Essigsäureethylester, der 0,01% 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol enthält, in die organische Phase überführt.

10 Die organische Phase wird getrocknet und anschließend das Lösemittel abdestilliert. Dem Rückstand werden 50 ml sauerstofffreier Diethylether hinzugesetzt und nach Stehenlassen über Nacht scheidet sich der D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester ab. Nach Umkristallisation aus einem sauerstofffreiem, mit 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol versetzten, Methanol/ Diethylethergemisch werden 1,8 g Produkt isoliert.

15 Ausbeute: 85%

20 berechnet:

C: 56,06 % H: 7,53 % N: 6,54 %

gefunden:

C: 56,20 % H: 7,48 % N: 6,55 %

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,48 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,80 (s, 3H).

#### Beispiel 6

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

30 1,07 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester werden in 30 ml einer 0,2-molaren Natriumbicarbonatlösung (pH 8,2) gelöst. Es werden 200 µl Alkalase hinzugesetzt und der pH-Wert der Lösung wird mittels eines Carbonat-Bicarbonatpuffers auf diesem Wert gehalten. Der Reaktionsverlauf wird mittels HPLC kontrolliert und die Reaktion durch Zugabe von

Salzsäure beendet, als sich die Konzentration des Esters auf die Hälfte reduziert hatte. Die in der Lösung enthaltene trideuterierte Aminosäure wird von dem trideuterierten Methylester chromatographisch unter Verwendung des Laufmittelgemischs Acetonitril/ 0,1% wässrige Trifluoressigsäure (15:85) abgetrennt und es werden 1,04 g L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure isoliert.

Ausbeute: 97%

10 Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$  (c = 5,27 in 1 M HCl)

C: 53,99 % H: 7,05 % N: 7,00 %

gefunden:

C: 53,83 % H: 7,12 % N: 6,91 %

15  $^{13}\text{C}$ -NMR (200 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  41,0 (quint); 62,40

(trip.); 116,20 (s); 117,30 (s); 121,70 (s); 133,80 (s); 141,40 (s); 144,40 (s); 176,40 (s).

### Beispiel 7

20 Herstellung von L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionsäure

In einem Autoklav werden 0,2 g L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure mit 10 ml D<sub>2</sub>O versetzt. Der Autoklav wird evakuiert und für 24 Stunden auf eine Temperatur von 190 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit kaltem Aceton gewaschen und man isoliert 0,17 g Produkt.

30 Ausbeute: 84%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,5^\circ$  (c = 5,27 in 1 M HCl)

C: 53,19 % H: 8,43 % N: 6,89 %

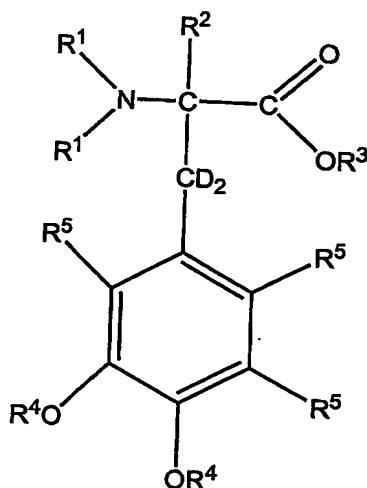
35 gefunden:

C: 53,30 % H: 8,31 % N: 7,00 %

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  41,0 (quint); 62,40 (t); 116,30 (t); 117,20 (t); 121,70 (t); 133,80 (s); 141,30 (s); 144,40 (s); 176,40 (s).

## Patentansprüche

5 1. Deuterierte Catecholaminderivate der allgemeinen Formel I,



10 Formel I

15 wobei

15 R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> H oder D bedeutet, R<sup>3</sup> H, D, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, deuteriertes C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> H oder D ist.

20 2. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> H oder D bedeutet, R<sup>3</sup> H, D, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, deuteriertes C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder deuteriertes C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

25 3. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> D, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, deuteriertes C<sub>1</sub>-

bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder deuteriertes C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.

4. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> H, D, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, deuteriertes C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder deuteriertes C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.
- 10 5. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>- bis C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.
- 15 6. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> Methyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.
- 20 7. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> Ethyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.
- 25 8. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> D bedeutet, R<sup>3</sup> Perdeuteroethyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.
- 30 9. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> H oder D bedeutet, R<sup>3</sup> Perdeuteroethyl ist, R<sup>4</sup> H oder D bedeutet und R<sup>5</sup> D ist.
- 35 10. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> H oder D ist, R<sup>2</sup> H oder D bedeutet, R<sup>3</sup> Perdeuteroethyl ist, R<sup>4</sup> D bedeutet und R<sup>5</sup> H oder D ist.

11. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure

5 12. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäuremethylester

10 13. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäureethylester

14. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäurecyclohexylester

15 15. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuteromethylester

16. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuteroethylester

20 17. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuterocyclohexylester

25 18. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure

19. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäuremethylester

30 20. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäureethylester

21. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäurecyclohexylester

35 22. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuteromethylester

23. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuteroethylester

5 24. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuterocyclohexylester

10 25. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure

15 26. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester

27. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäureethylester

28. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäurecyclohexylester

20 29. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteromethylester

25 30. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteroethylester

31. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeutero-  
cyclohexylester

30 32. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-  
dideuteroxyphenyl)propionsäure-  
perdeuterocyclohexylester

35 33. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(4,5-dideuteroxyphenyl)-  
propionsäure-perdeuterocyclohexylester

34. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren  
physiologisch verträglicher Salze, zur Behandlung von  
Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf  
gestörtem Tyrosintransport oder gestörter  
Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson,  
Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der  
Prolactinsekretion, zur Stimulierung der  
Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der  
neurologischen Symptome chronischer  
Manganvergiftungen, von amyotrophischer  
Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

10

15

35. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren  
physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit  
einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern, zur  
Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw.  
Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder  
20  
gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus  
Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur  
Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der  
Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der  
neurologischen Symptome chronischer  
Manganvergiftungen, von amyotrophischer  
Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

25

30

36. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß Anspruch 35 sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass es  
sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um  
Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-  
Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-  
Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

35

37. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der  
Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe,  
bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-  
hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-  
dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-  
Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-  
(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-  
(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren  
physiologisch verträglicher Salze.

10

38. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der  
Catechol-O-Methyltransferase Hemmer ausgewählt wird  
aus Entacapon und Cabergolin sowie deren  
physiologisch verträglicher Salze.

15

20 39. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der  
Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der  
Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und  
Tranylcypromin sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze.

25

30 40. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der  
 $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-  
butylicolinat und Calcium-5-pentylicolinat sowie  
deren physiologisch verträglicher Salze.

35 41. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate  
gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren

physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

5

10

15

20

25

30

35

42. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms, von Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.
43. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.
44. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

45. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid

5

(Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10

46. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15

47. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20

48. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

25

49. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, zur Prophylaxe von Psychosen insbesondere auch der Schizophrenie sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei

30

35

Negativsymptomatik und insbesondere auch Schizophrenie.

50. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem oder mehreren Enzymhemmer, zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik.

10

51. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 50. sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

15

52. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20

25

30

52. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

35

53. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10 54. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolat und Calcium-5-pentylicolat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15 55. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik.

20 56. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

25 57. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen und zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik sowie

30

35

einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

58. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.
- 10 59. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- $\alpha$ -Hydrazino-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 20 60. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 25 61. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 30 62. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und

Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch  
verträglicher Salze.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft deuterierte Catecholaminderivate, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

5 Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung deuterierter Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter

10 Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateral-sklerose und von multipler Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen insbesondere auch Schizophrenie sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik,

15 20 insbesondere auch Schizophrenie.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, welche deuterierte Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von

25 Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome

30 35 chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateral-sklerose und von multipler Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

Zusätzlich betrifft die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate mit Enzymhemmern zur Behandlung von Dopaminmangelkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik, sowie in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Dopaminmangelkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik.

15

20

25

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**